

1/5/3

DIALOG(R)File 352:Derwent WPI

(c) 2001 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

010346968 **Image available**

WPI Acc No: 1995-248282/*199533*

XRAM Acc No: C95-113825

New pivaloyloxyphenyl-substd. 2-amino-thiazole derivs - used as elastase inhibitors for treating inflammatory or degenerative syndromes, e.g. rheumatoid arthritis or psoriasis

Patent Assignee: HISAMITSU PHARM CO LTD (HISM); TORII YAKUHHN KK (TORI)

Number of Countries: 000 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
JP 7149745	A	19950613	JP 93341059	A	19931130	199533 B

Priority Applications (No Type Date): JP 93341059 A 19931130

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan Pg	Main IPC	Filing Notes
JP 7149745	A	10	C07D-277/42	

Abstract (Basic): JP 7149745 A

4- and/or 5-p-pivaloyloxyphenyl- 2-aminothiazole derivs. of formula (I) or their salts are new. R1, R2 = p-pivaloyloxyphenyl, H, halogen, lower alkyl, opt. substd. phenyl, opt. substd. benzyl or CH2COOR5; R5 = H, lower alkyl opt. substd. benzyl; provided that at least one of R1, R2 = p-pivaloyloxyphenyl; R3, R4 = H, lower alkyl, lower alkylsulphonyl, halo-lower alkylsulphonyl, opt. substd. phenylsulphonyl, amidino, CO-R6 or (CH2)q-R8; R6 = lower alkyl, opt. substd. phenyl, (CH2)m-COOH or (CH2)n-NH-R7; R7 = H or tert.-butoxycarbonyl; R8 = lower alkoxy, opt. substd. phenyl or opt. substd. pyridyl or cyclic amino; m, n = 1-5; q = 0-5; or NR3R4 = cyclic amino.

USE - (I) are elastase inhibitors. They are useful as remedy or preventive for histone breakdown and various inflammatory or degenerative syndromes caused by the action of elastase, eg, rheumatoid arthritis, pneumonia, acute respiratory distress syndrome (ARDS), bronchitis, septicaemia, shock, periodontitis, spondylitis, psoriasis, atheroma or kidney and liver failure.

Dwg. 0/0

Title Terms: NEW; PIVALOYL; OXY; PHENYL; SUBSTITUTE; AMINO; THIAZOLE;

DERIVATIVE; ELASTASE; INHIBIT; TREAT; INFLAMMATION; DEGENERATE; SYNDROME;

~~RHEUMATISM; ARTHRITIS; PSORIASIS~~

Derwent Class: B03

International Patent Class (Main): C07D-277/42

International Patent Class (Additional): A61K-031/425; A61K-031/44;

A61K-031/445; A61K-031/535; C07D-277/44; C07D-417/04; C07D-417/12;

C07D-207-40; C07D-277-42; C07D-211-10; C07D-213-74; C07D-213-38

File Segment: CPI

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-149745

(43) 公開日 平成7年(1995)6月13日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 277/42				
A 6 1 K 31/425	A E D	9454-4C		
31/44	A B E	9454-4C		
31/445		9454-4C		
31/535		9454-4C		
審査請求 未請求 請求項の数 2 書面 (全 10 頁) 最終頁に続く				

(21) 出願番号	特願平5-341059	(71) 出願人	000160522 久光製薬株式会社 佐賀県鳥栖市田代大官町408番地
(22) 出願日	平成5年(1993)11月30日	(71) 出願人	591039263 鳥居薬品株式会社 東京都中央区日本橋本町3丁目4番1号
		(72) 発明者	井上 寿孝 佐賀県鳥栖市田代大官町408番地 久光製 薬株式会社内
		(72) 発明者	池末 公一 佐賀県鳥栖市田代大官町408番地 久光製 薬株式会社内
		(74) 代理人	弁理士 南 孝夫 (外1名) 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 新規な2-アミノチアゾール誘導体

(57) 【要約】 (修正有)

【目的】 4位および(または)5位にp-ピバロイルオキシフェニル基を有することを特徴とする2-アミノチアゾール化合物の提供。

【構成】 一般式 (I) で表される2-アミノチアゾール誘導体又はその塩類、及び当該化合物又はその塩類を有効成分として含有するエラストマー阻害剤。



〔式中、R₁ および R₂ は、p-ピバロイルオキシフェニル基、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、フェニル基、ベンジル基、等を表わす。ただし、いずれか一方は p-ピバロイルオキシフェニル基である。R₃ および R₄ は、水素原子、低級アルキル基、低級アルキルスルホニル基、等を表わす。また、両者は結合して環状アミノ基を形成してもよい〕

(2)

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式(1)

【化1】



〔式中、 R_1 および R_2 は、それぞれ、*p*-ピバロイルオキシフェニル基、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、フェニル基、置換フェニル基、ベンジル基、置換ベンジル基、 $-\text{CH}_2\text{COOR}_5$ (式中、 R_5 は水素原子、低級アルキル基、ベンジル基又は置換ベンジル基である) を表わす。ただし、 R_1 および R_2 の少なくとも一方は*p*-ピバロイルオキシフェニル基であるものとする。 R_3 および R_4 は、同一又は異なって、水素原子、低級アルキル基、低級アルキルスルホニル基、ハロ低級アルキルスルホニル基、フェニルスルホニル基または置換フェニルスルホニル基、アミジノ基、 $-\text{CO}-R_6$ {式中、 R_6 は、低級アルキル基、フェニル基または置換フェニル基、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{COOH}$ (式中、 m は1~5の整数)、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}-R_7$ (式中、 n は1~5の整数、 R_7 は、水素原子、*tert*-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基を示す) } 及び $-(\text{CH}_2)_Q-R_8$ (式中、 Q は0~5の整数、 R_8 は、低級アルコキシ基、フェニル基または置換フェニル基、ピリジル基または置換ピリジル基、環状アミノ基を示す) または R_3 及び R_4 は、両者が結合して環状アミノ基を形成していてもよい) で表される2-アミノチアゾール誘導体又はその塩類。

【請求項2】 一般式(1)

【化2】



〔式中、 R_1 および R_2 は、それぞれ、*p*-ピバロイルオキシフェニル基、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、フェニル基、置換フェニル基、ベンジル基、置換ベンジル基、 $-\text{CH}_2\text{COOR}_5$ (式中、 R_5 は水素原子、低級アルキル基、ベンジル基又は置換ベンジル基である) を表わす。ただし、 R_1 および R_2 の少なくとも一方は*p*-ピバロイルオキシフェニル基であるものとする。 R_3 および R_4 は、同一又は異なって、水素原子、低級アルキル基、低級アルキルスルホニル基、ハロ低級アルキルスルホニル基、フェニルスルホニル基または置換フェニルスルホニル基、アミジノ基、 $-\text{CO}-R_6$ {式中、 R_6 は、低級アルキル基、フェニル基または置換フェニル基、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{COOH}$ (式中、 m は1~5の整数)、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}-R_7$ (式中、 n は1~5の整数、 R_7 は、水素原子、*tert*-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基を示す) } 及び $-(\text{CH}_2)_Q-R_8$ (式中、 Q は0~

5の整数、 R_8 は、低級アルコキシ基、フェニル基または置換フェニル基、ピリジル基または置換ピリジル基、環状アミノ基を示す) または R_3 及び R_4 は、両者が結合して環状アミノ基を形成していてもよい) で表される2-アミノチアゾール誘導体又はその塩類を有効成分として含有するエラスターゼ阻害剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、セリンプロテアーゼ阻害作用、特にエラスターゼ阻害作用を有する医薬品の用途に有用な新規2-アミノチアゾール誘導体に関する。

【0002】

【背景技術】好中球から放出されるエラスターゼは細胞外空間に到達すると、セリン酵素に共通の阻害因子、 α_1 -プロテナーゼインヒビターにより通常急速に捕捉され不活性化される。しかし酵素-阻害因子系のバランスが崩れた場合、エラスターゼによる結合組織破壊を生じ、重大な病理学的状態、例えばリウマチ様関節炎、気腫、急性呼吸窮迫症候群(ARDS)、気管支炎、敗血症、ショック、歯周炎、脊椎炎、乾癬、アテローム性動脈硬化、腎臓及び肝臓の不全を発生させる。

【0003】本発明は、かかるエラスターゼの作用に起因する組織破壊及び種々の炎症または変性の症状を抑制するのに有用な新規チアゾール誘導体を提供するものである。

【0004】

【発明の開示】本発明により下記一般式(1)で表わされる新規な2-アミノチアゾール誘導体を提供される。

【化3】



〔式中、 R_1 および R_2 は、それぞれ、*p*-ピバロイルオキシフェニル基、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、フェニル基、置換フェニル基、ベンジル基、置換ベンジル基、 $-\text{CH}_2\text{COOR}_5$ (式中、 R_5 は水素原子、低級アルキル基、ベンジル基又は置換ベンジル基である) を表わす。ただし、 R_1 および R_2 の少なくとも一方は*p*-ピバロイルオキシフェニル基であるものとする。 R_3 および R_4 は、同一又は異なって、水素原子、低級アルキル基、低級アルキルスルホニル基、ハロ低級アルキルスルホニル基、フェニルスルホニル基または置換フェニルスルホニル基、アミジノ基、 $-\text{CO}-R_6$ {式中、 R_6 は、低級アルキル基、フェニル基または置換フェニル基、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{COOH}$ (式中、 m は1~5の整数)、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}-R_7$ (式中、 n は1~5の整数、 R_7 は、水素原子、*tert*-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基を示す) } 及び $-(\text{CH}_2)_Q-R_8$ (式中、 Q は0~5の整数、 R_8 は、低級アルコキシ基、フェニル基また

(3)

は置換フェニル基、ピリジル基または置換ピリジル基、環状アミノ基を示す) または R_3 及び R_4 は、両者が結合して環状アミノ基を形成していてもよい)

【0005】以下に本発明につき、さらに詳細に説明する。上記一般式(I)においてハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子であり、低級アルキル基は、メチル、エチル、*n*-プロピル、*iso*-プロピル、*n*-ブチル、*iso*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、*n*-ヘキシル等の炭素数1~6個のアルキル基である。また、シクロアルキル基としては、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等の炭素数3~7個のシクロアルキル基があげられ、低級アルキルスルホニル基としては、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、ブチルスルホニル基等の炭素数1~6のアルキルスルホニル基があげられ、ハロ低級アルキルスルホニル基としては、1個あるいは複数個のハロゲン原子で置換された低級アルキルスルホニル基があげられ、低級アルコキシ基は、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、*iso*-プロポキシ、*n*-ブトキシ、*iso*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ等の炭素数2~6個のアルコキシ基である。また、環状アミノ基としては、ピペリジノ、ピロリジノ、モルホリノ、ピペラジノ、ピペコリノ等の窒素原子または酸素原子を含有する5員または6員の環状アミノ基(この基は、ハロゲン原子、低級アルキル基等によって置換されていてもよい)があげられ、置換フェニル、置換ベンジル、置換ピリジル基及び置換フェニルスルホニル基における置換基としては、低級アルキル基、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、フェニル基、トリフルオロメチル基、低級アルコキシ基、1個あるいは複数個のハロゲン原子で置換されたハロ低級アルコキシ基、メチルスルフェニル、エチルスルフェニル、*n*-プロピルスルフェニル、*iso*-プロピルスルフェニル、*n*-ブチルスルフェニル、*tert*-ブチルスルフェニル等の炭素数1~6個の低級アルキルスルフェニル基、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジ*n*-プロピルアミノ、ジ*n*-ブチルアミノ等の炭素数1~6個のジ低級ア

ルキルアミノ基、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ、*iso*-ブチリルアミノ、パレリルアミノ、ピバロイルアミノ等の炭素数2~6の低級アルカノイルアミノ基、 $-COOR_5$ 、 $-CH_2COOR_5$ (式中、 R_5 は前記と同じ意味を表わす)があげられる。

【0006】また、本発明に係る式(I)で表わされる新規な2-アミノチアゾール誘導体の塩類は、塩酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸及びマレイン酸、フマル酸、シュウ酸、コハク酸、マロン酸、乳酸、クエン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、酢酸等の有機酸との塩、あるいはリチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩等の無機塩及びトリエチルアミン塩、エタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩等の有機塩である。

【0007】一般式(I)で示される化合物、あるいはその塩類を医薬として用いる場合、そのまましくは公知の賦形剤と共に錠剤、カプセル剤、注射剤、坐剤、軟膏剤、クリーム剤、ゲル剤、ローション剤、エアゾール剤、口腔剤、硬膏剤、シップ剤、点眼剤等、適宜の薬剤剤形として、通常、全身的にあるいは局所的に、経口的にまたは非経口的に投与することができる。投与量は、対象の症状、被投与者の年齢、性別等に応じて適宜決定されるが、通常成人に対して経口投与する場合、式

(I)の化合物あるいはその塩類を1回の投与量として10~500mg程度を1日約1~数回程度投与するのが好ましい。

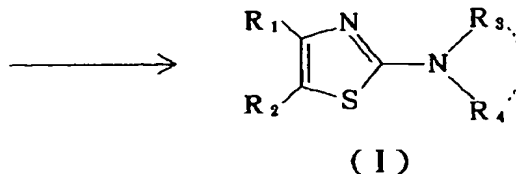
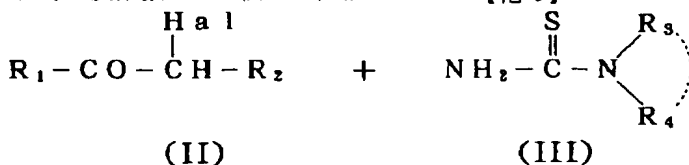
【0008】次に本発明化合物の製造法について述べる。本発明の化合物は、以下に例示する方法によって収率よく得ることができるが、製造法はこれらの例に限定されない。

【0009】

【製造法】

製造法1

【化4】



(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 は、前述の意味を有す

る。 Hal はハロゲン原子を意味する)

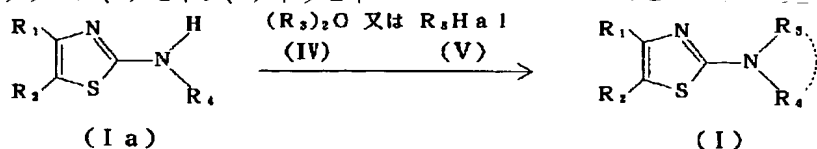
(4)

【0010】一般式(I I)で表される化合物と、一般式(I I I)で表される化合物を適当な溶媒中で室温下あるいは加熱下に混合することにより、一般式(I)で表される化合物を製造することができる。反応溶媒としては、メタノール、エタノール、アセトン、テトラヒド

ロフラン、N、N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等が用いられるが、これらに限定されない。

【0011】製造法2

【化5】



(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 は、前述の意味を有し、Halは、ハロゲン原子を意味する)

【0012】一般式(I a)で表される化合物と、一般式(I V)で表される化合物または(V)で表される化合物を無溶媒または適当な溶媒中で、塩基触媒の存在下で、冷却下あるいは室温下あるいは加熱下に反応させることにより、一般式(I)で表される化合物を製造することができる。反応溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、テトラヒドロフラン、N、N-ジメチルアセトアミド、N、N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等上記の反応に関与しない有機溶媒が用いられる。また、塩基触媒としては、ピリジン、コリジン、トリエチルアミン、トリーn-プロピルアミン、トリーn-ブチルアミン等の脱酸反応を促進する塩基性物質が用いられるが、これらに限定されない。上記製造法で用いた一般式(I a)、(I I)～

(V)で示される各化合物は公知の反応の組み合わせ(特開昭64-40474号公報等)によって製造することができる。

【0013】

【実施例】以下に実施例を示し、本発明を更に詳細に説明する。ただし、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

実施例1

α -ブロモ- (p-ピバロイルオキシ) プロピオフェノン(1.00g)およびN-(2-メトキシフェニル)チオ尿素(0.70g)をエタノール(50ml)に加え、次いで2時間還流を行った。反応溶媒を減圧濃縮し、10%NaHCO₃を加え、生成物を酢酸エチルで抽出し、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、生じた結晶をろ取り、エーテル-石油エーテルから再結晶することにより、2-(2-メトキシフェニル)アミノ-5-メチル-4-(4-ピバロイルオキシフェニル)チアゾール(0.79g)を得た。融点は、112～114℃であった。

IR: 2967, 1742, 1569, 1501, 1127 cm⁻¹

MASS (m/e): 396 (M⁺)

元素分析値(C₂₂H₂₄N₂O₃Sとして)

計算値 C: 66.64 H: 6.10 N: 7.07

実測値 C: 66.76 H: 6.16 N: 7.14

【0014】実施例2

α -ブロモ- (p-ピバロイルオキシ) プロピオフェノン(0.50g)およびN-(3-モルホリノプロピル)チオ尿素(0.35g)をエタノール(25ml)に加え、次いで1時間還流を行った。反応溶媒を減圧濃縮し、10%NaOHを加え、生成物を酢酸エチルで抽出し、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、生じた結晶をろ取り、イソプロピルエーテルから再結晶することにより、5-メチル-2-(3-モルホリノプロピル)アミノ-4-(4-ピバロイルオキシフェニル)チアゾール(0.34g)を得た。融点は、125～126℃であった。またそのメタンスルホン酸塩の融点は、168～169℃であった。

IR: 2962, 1744, 1584, 1199, 1122 cm⁻¹

MASS (m/e): 417 (M⁺)

元素分析値(C₂₂H₃₁N₃O₃Sとして)

計算値 C: 63.28 H: 7.48 N: 10.06

実測値 C: 63.35 H: 7.69 N: 10.13

【0015】実施例3

2-アミノ-5-フェニル-4-(4-ピバロイルオキシフェニル)チアゾール(1.00g)およびトリエチルアミン(0.90g)をクロロホルム(25ml)中で窒素雰囲気下、-20～-15℃で攪拌しながら、無水トリフルオロメタンスルホン酸(2.4g)をゆっくり滴下、そのまま5時間攪拌した後、室温にて一晚攪拌した。反応溶媒を希塩酸および水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィ(クロロホルム:メタノール=30:1)で精製し、得られた結晶をろ取り、イソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶することにより、5-フェニル-4-(4-ピバロイルオキシフェニル)-2-トリフルオロメタンスルホンアミノチアゾール(0.34g)を得た。融点は、210～212℃であった。

IR: 1746, 1555, 1334, 1209, 1116 cm⁻¹

MASS (m/e): 484 (M⁺)

(5)

元素分析値 ($C_{21}H_{19}F_3N_2O_4S_2$ として)

計算値 C: 52.06 H: 3.95 N: 5.78

実測値 C: 52.10 H: 4.05 N: 5.62

【0016】実施例4

2-アミノ-5-フェニル-4-(4-ピバロイルオキシフェニル)チアゾール (0.50 g) のピリジン (5 ml) 溶液に、ベンゼンスルホン酸クロライド (0.38 g) を室温下に加え、1時間攪拌した。反応溶液に氷水を注ぎ、酢酸エチルで抽出し、希塩酸、水および飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィ (イソプロピルエーテル) で精製し、得られた結晶をろ取り、イソプロピルエーテル-石油エーテルから再結晶することにより、2-ベンゼンスルホンイルアミノ-5-フェニル-4-(4-ピバロイルオキシフェニル)チアゾール (0.21 g) を得た。融点は、222~223℃であった。

IR: 2988, 1754, 1688, 1205, 1100 cm^{-1} MASS (m/e): 492 (M^+)元素分析値 ($C_{26}H_{24}N_2O_4S_2$ として)

計算値 C: 63.39 H: 4.91 N: 5.69

実測値 C: 63.40 H: 4.91 N: 5.54

【0017】実施例5

2-アミノ-5-メチル-4-(4-ピバロイルオキシフェニル)チアゾール (3.00 g) のピリジン (30 ml) 溶液に、無水コハク酸 (1.24 g) を加え、2時間還流した。反応溶液に希塩酸を加え、酢酸エチルで抽出し、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、得られた結晶をろ取り、イソプロピルエーテル-アセトンから再結晶することにより、3-{N-[5-メチル-4-(4-ピバロイルオキシフェニル)チアゾール-2-イル]カルバモイル}プロピオン酸 (0.21 g) を得た。融点は、222~223℃であった。

IR: 2980, 1752, 1688, 1168, 1116 cm^{-1} MASS (m/e): 390 (M^+)元素分析値 ($C_{19}H_{22}N_2O_5S \cdot 1/4H_2O$ として)

計算値 C: 57.78 H: 5.74 N: 7.09

実測値 C: 57.61 H: 5.81 N: 7.01

【0018】実施例6

N-ベンジルオキシカルボニルグリシン (0.42 g) の無水テトラヒドロフラン (10 ml) 溶液を、窒素雰囲気下、-20~-15℃で攪拌しながら、クロロ炭酸エチル (0.19 ml) およびN-メチルモルホリン (0.22 ml) を加え、そのまま5分間攪拌した。反応溶液に2-アミノ-5-メチル-4-(4-ピバロイルオキシフェニル)チアゾール (0.58 g) を加え、そのまま2時間攪拌した後、室温で一晩攪拌した。得られた反応溶液を減圧濃縮し、酢酸エチルで抽出し、5% $NaHCO_3$ 、水、10%クエン酸、水の順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、得られた結晶をろ取り、イソプロピルエーテルから再結晶することにより、2-(2-ベンジルオキシカルボニルアミノアセチル)アミノ-5-メチル-4-(4-ピバロイルオキシフェニル)チアゾール (0.62 g) を得た。融点は、207~209℃であった。

IR: 3234, 1754, 1713, 1686, 1566 cm^{-1} MASS (m/e): 481 (M^+)元素分析値 ($C_{25}H_{27}N_3O_5S$ として)

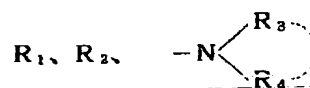
計算値 C: 62.36 H: 5.65 N: 8.73

実測値 C: 62.24 H: 5.73 N: 8.73

【0019】実施例7~57

実施例1~6に記載した方法に準拠して次表1に示される各化合物を合成した。表中の化合物の表示は、実施例No. 7~No. 57として一般式(I)中の

【化6】



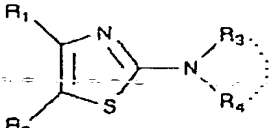
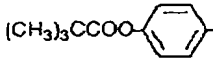
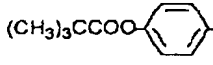
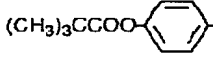
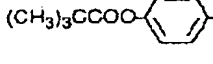
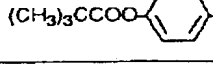
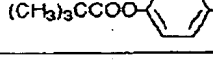
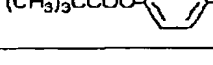
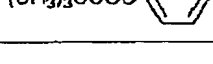
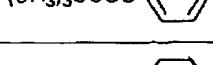
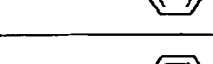

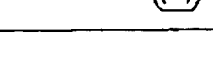
を表中に示すことにより、行われている。

【0020】

【表1】

(6)

表 1

				
実施例 No.	R ₁	R ₂	$-\text{N} \begin{smallmatrix} \text{R}_3 \\ \text{R}_4 \end{smallmatrix}$	融点 (℃)
7		H	$-\text{NH} \cdot \text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$	268-270
8		CH ₃	$-\text{NH} \cdot \text{CH}_2\text{CH} \begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{smallmatrix}$	138-140
9		CH ₃	$-\text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_{11}$	120-122
10		CH ₃	$-\text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{OH}$	128-129
11		CH ₃	$-\text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{N} \begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{smallmatrix}$	124-126
12		CH ₃	$-\text{NH} \cdot \text{C} \begin{smallmatrix} \text{NH}_2 \\ \text{NH} \end{smallmatrix}$	163-165
13		CH ₃	$-\text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CF}_3$	154-157
14		CH ₃	$-\text{NH} \cdot \text{C}_5\text{H}_5\text{N}$	175-177
15		CH ₃	$-\text{NH} \cdot \text{C}_5\text{H}_4\text{N} \begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{smallmatrix}$	185-187
16		CH ₃	$-\text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{C}_5\text{H}_4\text{N}$	138-139
17		CH ₃	$-\text{NH} \cdot (\text{CH}_2)_2 \cdot \text{N} \begin{smallmatrix} \text{O} \end{smallmatrix}$	127-129
18		CH ₃	$-\text{NH} \cdot (\text{CH}_2)_4 \cdot \text{N} \begin{smallmatrix} \text{O} \end{smallmatrix}$	115-117

【0021】

【表2】

(7)

表 1 (つづき)

実施例 No.	R ₁	R ₂	$\begin{array}{c} \text{R}_3 \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{R}_4 \end{array}$	融点 (°C)
19	$(\text{CH}_3)_3\text{CCOO}-\text{C}_6\text{H}_4-$	CH_3	$-\text{NH}\cdot\text{SO}_2\text{CF}_3$	189-190
20	$(\text{CH}_3)_3\text{CCOO}-\text{C}_6\text{H}_4-$	CH_3	$-\text{NH}\cdot\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$	182-183
21	$(\text{CH}_3)_3\text{CCOO}-\text{C}_6\text{H}_4-$	CH_3	$-\text{NH}\cdot\text{SO}_2\text{CH}_2\text{Cl}$	164-165
22	$(\text{CH}_3)_3\text{CCOO}-\text{C}_6\text{H}_4-$	CH_3	$-\text{NH}\cdot\text{SO}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}$	222-224
23	$(\text{CH}_3)_3\text{CCOO}-\text{C}_6\text{H}_4-$	CH_3	$-\text{NH}\cdot\text{SO}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2$	107-109
24	$(\text{CH}_3)_3\text{CCOO}-\text{C}_6\text{H}_4-$	CH_3	$-\text{NH}\cdot\text{SO}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$	215-217
25	$(\text{CH}_3)_3\text{CCOO}-\text{C}_6\text{H}_4-$	CH_3	$-\text{NHCOCH}_3$	227-229
26	$(\text{CH}_3)_3\text{CCOO}-\text{C}_6\text{H}_4-$	CH_3	$-\text{NH}\cdot\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_5$	146-147
27	$(\text{CH}_3)_3\text{CCOO}-\text{C}_6\text{H}_4-$	CH_3	$-\text{NH}\cdot\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NHCO}-\text{C}(\text{CH}_3)_2$	270-272
28	$(\text{CH}_3)_3\text{CCOO}-\text{C}_6\text{H}_4-$	CH_3	$-\text{NH}\cdot\text{CO}-(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$	244-245
29	$(\text{CH}_3)_3\text{CCOO}-\text{C}_6\text{H}_4-$	CH_3	$-\text{NH}\cdot\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{COOH}$	185-186
30	$(\text{CH}_3)_3\text{CCOO}-\text{C}_6\text{H}_4-$	CH_3	$-\text{NH}\cdot\text{CO}\cdot\text{CH}_2\text{NHCOOC}(\text{CH}_3)_3$	212-215
31	$(\text{CH}_3)_3\text{CCOO}-\text{C}_6\text{H}_4-$	CH_3	$-\text{N}-\text{C}_2\text{H}_4-\text{O}$	182-183
32	$(\text{CH}_3)_3\text{CCOO}-\text{C}_6\text{H}_4-$	C_6H_5	$-\text{NH}_2$	180-182

【0022】

【表3】

(8)

表 1 (つづき)

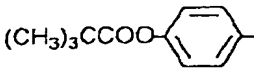
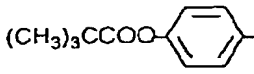
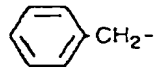
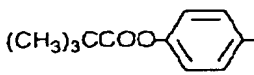
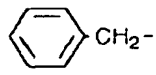

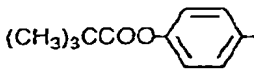
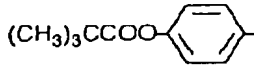

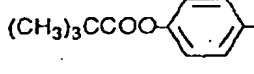
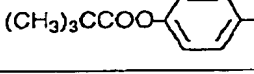
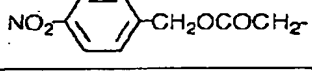
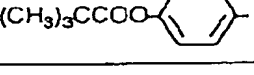
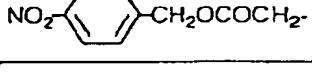
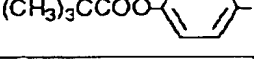
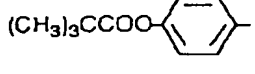

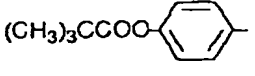

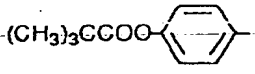

実施例 No.	R ₁	R ₂	$-\text{N} \begin{smallmatrix} \text{R}_3 \\ \text{R}_4 \end{smallmatrix}$	融点 (°C)
33	$(\text{CH}_3)_3\text{CCOO}-\text{C}_6\text{H}_4-$	C_6H_4-	$-\text{NH}\cdot\text{CH}_3$	202-203
34	$(\text{CH}_3)_3\text{CCOO}-\text{C}_6\text{H}_4-$	C_6H_4-	$-\text{NH}\cdot\text{SO}_2\text{CH}_3$	195-203
35	$(\text{CH}_3)_3\text{CCOO}-\text{C}_6\text{H}_4-$	C_6H_4-	$-\text{NH}\cdot(\text{CH}_2)_3\text{OCH} \begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{smallmatrix}$	117-119
36	$(\text{CH}_3)_3\text{CCOO}-\text{C}_6\text{H}_4-$	C_6H_4-	$-\text{NH}\cdot\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$	228-230
37	$(\text{CH}_3)_3\text{CCOO}-\text{C}_6\text{H}_4-$	C_6H_4-	$-\text{NH}\cdot\text{CO}(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$	237-239
38	$(\text{CH}_3)_3\text{CCOO}-\text{C}_6\text{H}_4-$	C_6H_4-	$-\text{NH}\cdot\text{CO} \begin{smallmatrix} \text{COOH} \\ \text{C}_6\text{H}_4 \end{smallmatrix}$	191-193
39	$(\text{CH}_3)_3\text{CCOO}-\text{C}_6\text{H}_4-$	$\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-$	$-\text{NHCH}_2\text{CH}_2 \begin{smallmatrix} \text{C}_6\text{H}_5 \end{smallmatrix}$	213-214
40	$(\text{CH}_3)_3\text{CCOO}-\text{C}_6\text{H}_4-$	$\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-$	$-\text{NH}(\text{CH}_2)_5\text{N} \begin{smallmatrix} \text{O} \\ \text{C}_4\text{H}_8 \end{smallmatrix}$	156-157
41	$(\text{CH}_3)_3\text{CCOO}-\text{C}_6\text{H}_4-$	$\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-$	$-\text{N} \begin{smallmatrix} \text{O} \\ \text{C}_4\text{H}_8 \end{smallmatrix}$	150-152
42	$(\text{CH}_3)_3\text{CCOO}-\text{C}_6\text{H}_4-$	$\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-$	$-\text{N} \begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{smallmatrix} \begin{smallmatrix} \text{C}_4\text{H}_8 \end{smallmatrix}$	177-179
43	$(\text{CH}_3)_3\text{CCOO}-\text{C}_6\text{H}_4-$	$\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-$	$-\text{NH}\cdot\text{SO}_2\text{CF}_3$	205-207
44	$(\text{CH}_3)_3\text{CCOO}-\text{C}_6\text{H}_4-$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3-$	$-\text{NH}\cdot\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$	187-189
45	$(\text{CH}_3)_3\text{CCOO}-\text{C}_6\text{H}_4-$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4-$	$-\text{NH}\cdot\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$	195-197
46	$(\text{CH}_3)_3\text{CCOO}-\text{C}_6\text{H}_4-$	$\begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{smallmatrix} \text{CH}-$	$-\text{NH}\cdot\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$	204-206

【0023】

【表4】

(9)

表 1 (つづき)

実施例 No.	R ₁	R ₂	$\begin{matrix} R_3 \\ \diagup \\ N \\ \diagdown \\ R_4 \end{matrix}$	融点 (°C)
47		Cl	-NH ₂	160-162
48			-NH·CO(CH ₂) ₂ COOH	218-220
49			-NH·CO 	163-164
50		HOCOCH ₂ -	-NHCH ₃	219-221
51		HOCOCH ₂ -	-NH-(CH ₂) ₃ -N 	195-198
52		HOCOCH ₂ -	-NH·SO ₂ CF ₃	193-195
53			-NH ₂	157-158
54			-NHCH ₃	70-73
55			-NH·SO ₂ CF ₃	207-208
56			-NH·SO ₂ CF ₃	230-233
57			-NH·SO ₂ 	237-239

【0024】〔作用〕以下に、本発明化合物のエラスターゼ阻害作用について行った酵素阻害試験及びその結果について示す。

試験方法

酵素阻害試験は、ヒト白血球エラスターゼ及びサクシニル-Ala-Pro-Ala-7-アミド-4-メチルクマリンを用いて行った。すなわち、検体はDMSO（蛍光分析用）0.1M トリス-塩酸緩衝液（0.2M NaClを含む）で種々の濃度に調製した。又、酵

素液は上記緩衝液にて作成し、これらの反応混液を37℃で30分間インキュベートした。15%酢酸を加えて反応を停止し、励起波長380nmで励起し、460nmの蛍光強度を測定した。試験結果は、50%阻害濃度（IC₅₀）で表されている。

【0025】結果

エラスターゼ阻害活性（IC₅₀）を以下の表2に示す。

【表5】

(10)

表 2

被験化合物 (実施例No.)	エラスターゼ 阻害活性(μ M)	被験化合物 (実施例No.)	エラスターゼ 阻害活性(μ M)
2	0.58	28	0.16
3	0.62	29	0.15
4	0.87	31	0.30
5	0.18	33	0.47
12	0.39	36	0.15
16	0.45	45	0.29
17	0.77	50	0.68
18	0.31	51	0.48
19	0.54	55	0.44
24	0.35	56	0.45

【0026】これらの試験結果からも明らかなとおり、
本発明化合物はエラスターゼ阻害作用を有するものであ
り、本発明化合物は、エラスターゼの作用に起因する組

織破壊及び種々の炎症または変性症状の治療剤として、
または予防剤としての使用が期待され、医薬産業上極めて
有用な物質である。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. 6

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

C 0 7 D 277/44

417/04

2 0 7

2 1 1

417/12

2 1 3

//(C 0 7 D 417/04

207:40

277:42)

(C 0 7 D 417/04

211:10

277:42)

(C 0 7 D 417/12

213:74

277:42)

(C 0 7 D 417/12

213:38

277:42)

(72)発明者 八尋 重徳

佐賀県鳥栖市田代大官町408番地 久光製
薬株式会社内

(72)発明者 武田 和久

佐賀県鳥栖市田代大官町408番地 久光製
薬株式会社内

(72)発明者 中村 和則

千葉県千葉市緑区小食土町1170-10 4 -
509